Aus der Abteilung für experimentelle Medizin
der F. Hoffmann-La Roche u. Co. A.G., Basel
Arbeit unter Leitung von PD Dr. A. Studer

Eine neue Methode zur Erzeugung von Thromben durch gezielte Überdehnung der Gefäßwand

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

Vorgelegt von

Hans-Rudolf Baumgartner

von Basel und Trub

Druck von J. P. Peter, Gebr. Holstein, Rothenburg o. d. Tbr. 1963

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Aus der Abteilung für experimentelle Medizin
der F. Hoffmann-La Roche u. Co.A.G., Basel

Arbeit unter Leitung von PD Dr. A. Studer

Eine neue Methode zur Erzeugung von Thromben durch gezielte Überdehnung der Gefäßwand

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

Vorgelegt von

Hans-Rudolf Baumgartner

von Basel und Trub

Druck von J. P. Peter, Gebr. Holstein, Rothenburg o. d. Tbr. 1963

Von der medizinischen Fakultät genehmigt
auf Antrag von Prof. Dr. A. Werthemann

Tag der Promotion: 6. Mai 1963

Sonderdruck aus
„Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin", Bd. 137, S. 227—247 (1963)
Springer-Verlag / Berlin · Göttingen · Heidelberg

Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin 137, 227—247 (1963)

Aus der Abteilung für experimentelle Medizin der F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G., Basel

Eine neue Methode zur Erzeugung von Thromben durch gezielte Überdehnung der Gefäßwand

Von

HANS-RUDOLF BAUMGARTNER

Mit 11 Textabbildungen

(Eingegangen am 25. März 1963)

Die ersten experimentellen Untersuchungen zur Thrombogenese (ZAHN[80a], BIZZOZERO[8] sowie EBERTH u. SCHIMMELBUSCH[20]) brachten die Erkenntnis, daß es sich bei der Thrombose nicht einfach um eine intravital-intravasale Blutgerinnung handelt (VIRCHOW[70]), sondern daß ein komplizierteres Geschehen vorliegt, wobei den Blutplättchen eine wesentliche Bedeutung zukommt. Die klassische Beschreibung des „einfachen Spontanthrombus" gab ASCHOFF[1]. Danach besteht ein Thrombus aus einem weißen Kopf- und einem roten Schwanzteil. Der weiße, hauptsächlich aus Thrombocyten bestehende Kopfteil, auch Abscheidungs- oder Agglutinationsthrombus genannt, stellt dabei das Primäre der Thrombose dar, während der rote, hauptsächlich aus Erythrocyten und Fibrin bestehende Schwanzteil, auch Gerinnungs- oder Koagulationsthrombus genannt, lediglich als sekundär betrachtet wird. In der Ätiologie der Thrombose wird seit den Anfängen der Thromboseforschung mit wechselnder Betonung folgenden drei Faktoren Bedeutung beigemessen (LETTERER[42], BUECHNER[12], KOLLER[39]): 1. Veränderungen der Gefäßwand (insbesondere der Intima). 2. Veränderungen der Kreislaufdynamik (Blutstromverlangsamung, Wirbelbildung). 3. Veränderungen des Blutes (quantitative und qualitative Veränderungen der Blutplättchen, Hyperkoagulabilität).

Heute steht die medikamentöse Beeinflussung der Thromboseentstehung und Thrombolyse im Blickpunkt des Interesses. Eine allgemein angewandte und anerkannte Methode zur Erzeugung von Thromben gibt es nicht.

Da bei Beeinflussungsversuchen von experimentellen Thromben oft nur quantitative Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrollgruppen zutagetreten und deshalb eine Streuung der Resultate infolge methodischer Schwierigkeiten neben der an sich schon vorhandenen individuellen Streuung unerwünscht ist, kommt einer

exakt definierbaren und damit konstant reproduzierbaren Versuchstechnik besondere Bedeutung zu. Eine Einwirkung auf ein Gefäß ist exakt definierbar, wenn sie aus meßbaren Größen aufgebaut ist.

In der vorliegenden Arbeit wird über Ergebnisse mit einer neuen Methode zur experimentellen Erzeugung von Thromben berichtet. Diese Methode läßt die Blutfaktoren unbeeinflußt; sie besteht in der durch Druck- und Zeitmessung definierten Überdrehung eines Gefäßsegmentes, somit in einer lokal destruktiven Einwirkung auf die Gefäßwand.

Material und Methoden

Abb. 1 zeigt das *Prinzip der operativen Technik* zur gezielten Überdehnung eines Gefäßsegmentes: Der Ballonkatheter wird von einem distal ligierten Seitenast her in das zu dehnende Hauptgefäß eingeführt. Die Dehnung erfolgt während einer bestimmten Zeit mit einem bestimmten Druck. Anschließend wird der Ballonkatheter wieder zurückgezogen und der Seitenast vor seiner Einmündung ligiert. Es resultiert ein durch den Ausfall des ligierten Seitenastes etwas vermindert durchströmtes, mit Ausnahme der gedehnten Stelle aber vollständig intaktes Gefäß.

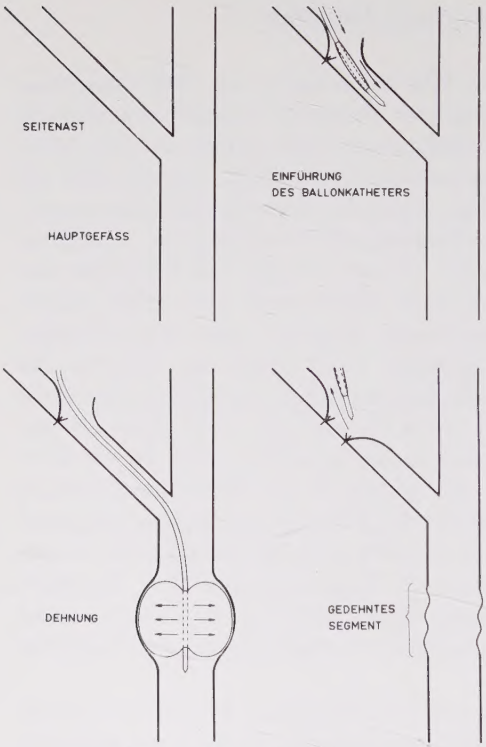

Abb. 1. Gezielte Überdehnung

Instrumentarium. Die *verwendeten Ballonkatheter* wurden in unseren Werkstätten aus Ureterkathetern (UK) und Ballons für Dournaskin UK der Firma Rüesch (Rommelshausen bei Stuttgart) angefertigt.

Zur Einführung in die Gefäße mit einer Lumenweite von über 2,5 mm Durchmesser können Gummikatheter (ab 6 Charrière) verwendet werden: Beide Enden eines etwa 20 mm langen Ballongummis, dessen Durchmesser demjenigen des Katheters entsprechen muß, werden je ca. 4 mm weit über angeschliffene Gummikatheter gestülpt und mit Gummilösung angeklebt. Das eine Katheterende wird kurz genommen (ca. 5 mm) und mit einer abgerundeten Messingspitze verschlossen, das andere dient als Katheterschaft (ca. 20 cm lang) und wird mit einem Ansatzstück versehen, so daß der Ballonkatheter an den Schlauch, der zur Luftpumpe

führt, angeschlossen werden kann. Zwischen Messingspitze und Ansatzstück wird ein Stahldraht so eingespannt, daß der Ballongummi wenig gestreckt wird; die Stabilität des Katheters wird dadurch verbessert (Abb. 2). Zur Einführung in engere Gefäße müssen Kunststoffkatheter verwendet werden. Das Problem bestand hier in der Befestigung des Ballongummis auf dem Kunststoff. Leim allein hält der Beanspruchung bei stärkerer Dehnung nicht stand. Erst nach straffer Umwicklung der Enden des über den Katheter gestülpten Ballongummis mit dünnem Kupferdraht (0,1 mm Durchmesser), der anschließend in gestrafftem Zustand mit Araldit (Ciba) geleimt wird, konnten bei der Testung der Ballonkatheter befriedigende

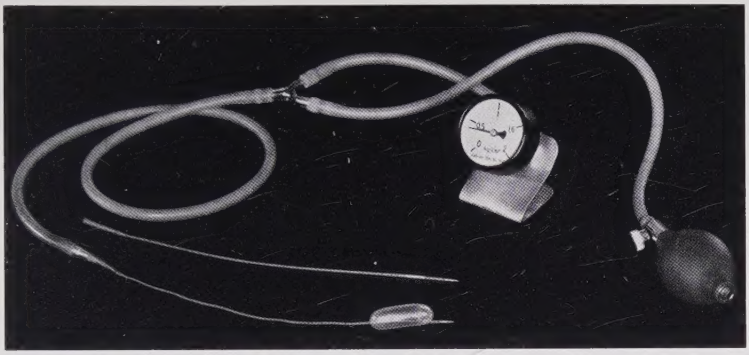

Abb. 2. Instrumentarium

Resultate erzielt werden. Die aus dem Araldit ragenden Enden des Kupferdrahtes werden, wenn der Leim vollständig trocken ist, sorgfältig abgeschliffen. Der fertige Ballonkatheter darf keinerlei Unebenheiten oder Rauhigkeiten aufweisen.

Als Pumpe benützen wir eine gewöhnliche Gummibirne, wie sie bei Geräten, die der Blutdruckmessung dienen, verwendet werden. Mit Hilfe eines T-Rohres ist ein technisches Manometer (0—2 kg/cm²) an das Schlauchsystem angeschlossen, so daß der im Ballon herrschende Überdruck jederzeit abgelesen werden kann (Abb. 2).

Bei allmählicher Steigerung des Druckes dehnt sich der Ballon zunächst kaum aus (bis etwa 0,4 kg/cm² Überdruck), um sich dann bei etwa 0,6 kg/cm² Überdruck plötzlich stark auszuweiten (plötzliche Vergrößerung des Ballondurchmessers auf das Fünf- bis Achtfache, wobei der Druck infolge Vergrößerung des Luftraumes auf etwa 0,4 kg/cm² absinkt. Wird die Luft langsam abgelassen, so verkleinert sich der Ballon allmählich, um bei etwa 0,2 kg/cm² völlig zu kollabieren. Ballons von Kathetern, die oftmals gebraucht wurden, entfalten sich bei allmählicher Steigerung des Druckes weniger abrupt.

Versuchsanordnungen

1. Untersuchung des Einflusses von Überdehnungsdruck und -dauer auf die Thrombenbildung in der Vena jugularis des Kaninchens

Als Versuchstiere wurden 69 ausgewachsene Kaninchen beiderlei Geschlechts von 2,5—3,5 kg Gewicht eingesetzt.

Gezielte Überdehnung der Vena jugularis externa dextra. Die Tiere werden in Numal-Äthernarkose mit nach links gewendetem Kopf auf dem Rücken immobilisiert. Rasur der rechten Halsseite von der Clavicula bis zum Unterkiefer. Hautschnitt paramedian rechts ca. 4 cm lang. Die Stelle des Zusammenflusses des lateralen und medialen Astes, aus denen die Vena jugularis externa entsteht, wird auf-

gesucht, von hier aus der laterale Ast freipräpariert und 2—3 cm distal seiner Einmündung mit Nylon Nr. 000 (SSC Neuhausen) ligiert. Vor seiner Einmündung in die Vena jugularis externa wird eine Ligatur vorbereitet. Unmittelbar proximal der distalen Ligatur wird der laterale Seitenast durch einen kleinen Schnitt mit der Schere eröffnet, der Ballonkatheter (Gummi, 6 Charrière) eingeführt und vorgeschoben bis der ganze Ballon im Bereich der Vera jugularis externa liegt. Aufblasen des Ballons bis zum gewünschten Druck; Betätigen einer Stoppuhr. Die angewandten Drucke sowie die Dehnungszeiten sind aus Tabelle 1 ersichtlich. Ablassen der Luft, Zurückziehen des Ballonkatheters und Anziehen der vorbereiteten Ligatur. Hautnaht mit Nylon Nr. 1 oder Zwirn. Die Dauer des chirurgischen Eingriffs (Vorbereitungs- und Dehnungszeit nicht eingerechnet) betrug im Mittel 11 min (6—19 min).

Am Tage nach der Operation (meist 24—26 Std nach der Operation) wurden sämtliche Tiere durch Injektion von Numal in die Marginalvene des linken Ohres getötet, die Hautnaht eröffnet, die rechte Vena jugularis externa möglichst rasch freipräpariert und zwischen zwei Ligaturen oder zwei Klemmen entnommen. Bei einigen Tieren wurde als Kontrolle auch die ungedehnte linke Jugularvene entnommen.

Histologische Verarbeitung. Die Venen der Tiere von Gruppe 1—4 (s. Tabelle 1) wurden uneröffnet in normaler Spannung auf Korke aufgesteckt ins Fixationsmittel gebracht. Die Venen der Tiere von Gruppe 5 wurden zunächst aufgeschnitten, mit physiologischer Kochsalzlösung abgespült, photographiert und erst nachher auf Korke aufgesteckt und in 4% Formol oder Carnoy fixiert. Aus einem gedehnten Segment wurden immer zwei, manchmal auch mehrere Paraffinblöcke hergestellt und zwar in der Weise, daß die ersten Schnitte je von der Mitte des gedehnten Segments stammten. Färbungen: Hämalaun-Eosin, Trichrom nach Masson, Trichrom nach Goldner, jaune solide, Elastica-Färbung nach WEIGERT, Phosphor-Wolframsäure-Hämatoxylin nach MALLORY. Die Färbung nach GOLDNER, kombiniert mit der Elastica-Färbung nach WEIGERT wurde routinemäßig ausgeführt.

Die Beurteilung des Ausmaßes der Abscheidungsthromben erfolgte makroskopisch bei aufgeschnittenen Venen durch Inspektion der mit physiologischer Kochsalzlösung abgespülten Fläche der Intima und histologisch bei sämtlichen Venen durch Abschätzung des Ausmaßes der aus Thrombocyten, Leukocyten, Erythrocyten und Fibrin aufgebauten wandständigen Ablagerungen (Abscheidungsthromben) und Einordnung in definierte Kategorien (s. Tabelle 1).

2. Untersuchung des Einflusses von Überdehnungsdruck und -dauer auf die Thrombenbildung in der Aorta abdominalis des Kaninchens

Als Versuchstiere wurden 24 ausgewachsene, 3—4 kg schwere Kaninchen beiderlei Geschlechts eingesetzt.

Gezielte Überdehnung der Aorta abdominalis. Die Tiere werden in Numal-Äthernarkose mit außenrotiertem linkem Hinterlauf auf dem Rücken immobilisiert. Rasur der Innenseite des linken Oberschenkels. Hautschnitt in der Delle, die zwischen Streck- und Beugemuskulatur des Kniegelenks entsteht, etwa 6 cm lang von der Leiste bis gegen das Knie. Stumpfes Eingehen zwischen die Muskelgruppen des Quadriceps und der Adductoren bis auf den Gefäßnervenstrang. Die Arteria femoralis wird möglichst weit distal isoliert und ligiert. Etwa 3 cm proximal davon, immer distal des Abgangs der Arteria femoralis profunda, wird die Arteria femoralis ebenfalls isoliert, angeschlungen und hochgehoben, so daß es zur Abdrosselung des pulsierenden Blutstromes kommt. Incision der Arterie, unmittelbar proximal der distalen Ligatur, Einführung des Ballonkatheters (Kunststoff, 5 Charriere) bis zur gedrosselten Stelle, geringes Aufblasen des Ballons, Loslassen der angeschlungenen

Arterie und Hochschieben des Ballonkatheters bis die am Katheter angebrachte Markierung mit der distalen Ligatur koinzidiert (die Markierung ist 13 cm vom vorderen Ende des 8—10 mm langen Ballons angebracht, d. h. so, daß eine Stelle 3—5 cm proximal der Bifurkation der Aorta überdehnt wird). Der jeweils angewendete Dehnungsdruck sowie die Dehnungsdauer sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Verminderung des Druckes bis etwa 0,4 kg/cm² und Zurückziehen des Ballonkatheters bis sich die Spitze distal der angeschlungenen Arteria femoralis befindet. Ligatur an dieser Stelle und vollständiges Herausziehen des Ballonkatheters. Zwei Muskelnähte mit Catgut. Hautnaht mit Nylon. Durch dieses Vorgehen wird eine arterielle Blutung vermieden. Die Dauer des chirurgischen Eingriffs (Vorbereitungs- und Dehnungszeit nicht eingerechnet) betrug im Mittel 11 min (5—20 min).

8—48 Std nach der Operation wurden die Tiere durch Erschießen getötet, die Aorta abdominalis sowie die Arteria ilica sinistra freipräpariert und das überdehnte Aortensegment durch Anlegen des Ballonkatheters (Koinzidenz der Kathetermarkierung mit der distalen Femoralisligatur) an das freipräparierte Gefäß bestimmt. Zur Anfixierung in situ wurde die Aorta abdominalis von möglichst weit proximal her mit 4% Formol durchspült. Das gedehnte sowie proximal davon ein ungedehntes Segment wurden je zwischen zwei Ligaturen entnommen, auf Korke aufgesteckt und zur Ausfixierung in 4%iges Formol gebracht.

Histologische Verarbeitung. Aus dem gedehnten Segment wurden zwei Paraffinblöcke, aus dem ungedehnten Segment ein Paraffinblock hergestellt. Färbungen: Hämalaun-Eosin, Trichrom nach Masson und Elastica Weigert kombiniert mit der Färbung nach Goldner. Gelegentlich wurde außerdem noch mit jaune solide, Phosphorwolframsäure-Hämatoxylin nach Mallory und Orcein gefärbt.

Die Kriterien zur Beurteilung der histologischen Schnitte sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Ergebnisse

1. Untersuchung des Einflusses von Überdehnungsdruck und -dauer auf die Thrombenbildung in der Vena jugularis des Kaninchens

Wie aus den in Tabelle 1 zusammengestellten Ergebnissen hervorgeht, hat geringe kurzfristige Dehnung (0,6 kg/cm² während 0,1—1 min) der Jugularvene noch keine Thrombusbildung zur Folge (Gruppe 1). Läßt

Tabelle 1. *Wandschaden und Ausmaß der Abscheidungsthromben nach Überdehnung der Vena jugularis externa des Kaninchens*

Gruppe	Tierzahl	Überdehnung		Lebensdauer nach Dehnung (Std)	Wandschaden	*Ohne* Abscheidungsthrombus	*Mit* Abscheidungsthrombus		
		Druck kg/cm²	Dauer (min)				klein	groß	okklusiv
1	3	0,6	0,1-1	26—29	—	3	0	0	0
2	6	0,6	2	23—30	(+)	2	2	2	0
3	9	0,6	3	23—31	+	3	2	3	1
4	11	0,8	3	24—30	+	1	5	2	3
5	40	1,2	2	24—30	++	4	17	16	3

Angewandte histologische Kriterien: Wandschaden: + zonenweiser Schwund der Muskulatur, ++ totaler Schwund der Muskulatur. — Abscheidungsthromben: klein = meist flach, auf Schnitt ein Viertel der Lumenfläche nicht überschreitend, groß = ins Lumen hineinragend, auf Schnitt eine größere Fläche beanspruchend, okklusiv = das ganze Lumen ausfüllend.

man das gleiche Dehnungstrauma länger (2—3 min) auf die Wand einwirken (Gruppe 2 und 3), so treten bereits in zwei Dritteln der Fälle Abscheidungsthromben auf. Nach Steigerung des Druckes (0,8—1,2 kg/cm²) lassen sich in 90% der Fälle Abscheidungsthromben nachweisen (Gruppe 4 und 5). Die Größe der Thromben variiert beträchtlich: Sie reicht von kleinsten Abscheidungsthromben über große partielle Abscheidungsthromben (Abb. 3) bis zu Occlusivthromben (Abb. 4).

Makroskopisch läßt sich das gedehnte Segment — besonders nach Anwendung eines hohen Dehnungsdruckes — nach dem Freipräparieren

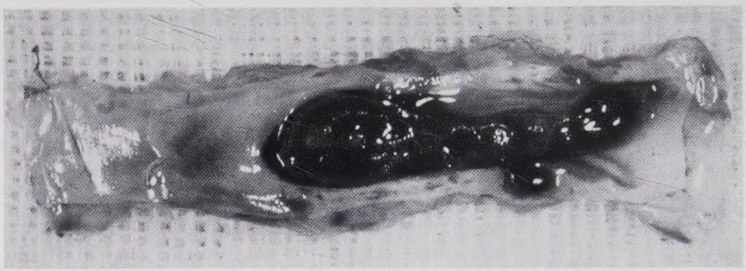

Abb. 3. Aufgeschnittene Jugularvene des Kaninchens 25 Std nach Überdehnung mit 1,2 kg/cm² während 2 min. Das gedehnte Segment ist durch eine milchige Trübung der Gefäßwand gekennzeichnet

der Jugularvene deutlich erkennen: die Gefäßwand erscheint im gedehnten Bereich milchig getrübt, selten aneurysmatisch ausgebuchtet. Auch am aufgeschnittenen und mit physiologischer Kochsalzlösung gespülten Gefäß unterscheidet sich die gedehnte Zone durch ihre milchige Farbe von der bläulich schimmernden Innenfläche der unveränderten Venenwand (Abb. 3).

Die fest an der Wand haftenden Abscheidungsthromben sind in allen Fällen (nur die Venen der Gruppe 5 wurden aufgeschnitten) auf das gedehnte Segment beschränkt. Die Auflagerungen imponieren als mehr oder weniger ins Lumen ragende stromlinienförmige Gebilde von roter bis düster roter Farbe mit spiegelglatter Oberfläche (Abb. 3). Sie haften meist breitbasig auf der Seite der Venencircumferenz, wo der fast stets vollständig thrombosierte Stumpf des ligierten lateralen Seitenastes ins Hauptgefäß einmündet.

Die *histologische Untersuchung* des gedehnten Segmentes ergibt einen mit steigendem Dehnungstrauma zunehmenden Schwund der Muskelzellen in der Venenwand. Die Lamina elastica interna bleibt meist intakt (Abb. 7), während die Intima, besonders nach starkem Dehnungstrauma (Gruppe 5), fehlen kann. Wandständige Auflagerungen bestehen aus zum Teil in Haufen zusammengeballten Thrombocyten, aus Leukocyten, Fibrin und Erythrocyten (Abb. 4—7). Die weißen Blutelemente und Fibrin sind oft schichtenweise angeordnet (Abb. 6), während die roten

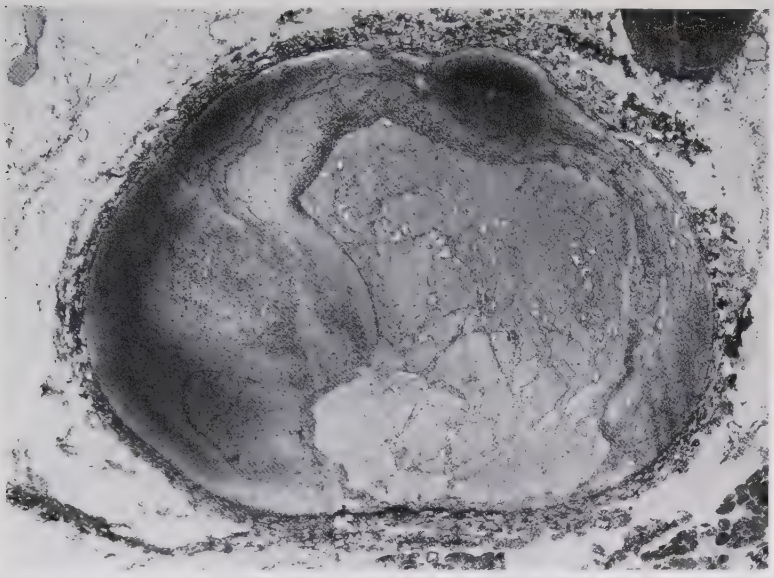

Abb. 4

Abb. 5

Abb. 4—7. Vena jugularis externa des Kaninchens

Abb. 4. Status 31 Std nach Überdehnung mit 0,6 kg/cm² während 3 min. Vollständig thrombosierte Vene. Eine gewisse konzentrische Schichtung der Blutelemente und der Fibrinbalken ist erkennbar. Venenwand intakt. Trichrom nach Masson. Vergrößerung 31mal

Abb. 5. Status 25 Std nach Überdehnung mit 1,2 kg/cm² während 2 min. Partieller Abscheidungsthrombus (Ausschnitt). Der Thrombus ist durch einen feinen Fibrinmantel gegen das Lumen abgegrenzt. Neben Thrombocyten, Leukocyten und Fibrin enthält der Abscheidungsthrombus als Hauptanteil zum Teil konglutinierte Erythrocyten. Venenwand kernlos, Elastica fragmentiert. Färbung nach GOLDNER kombiniert mit Elastica Weigert. Vergrößerung 310mal

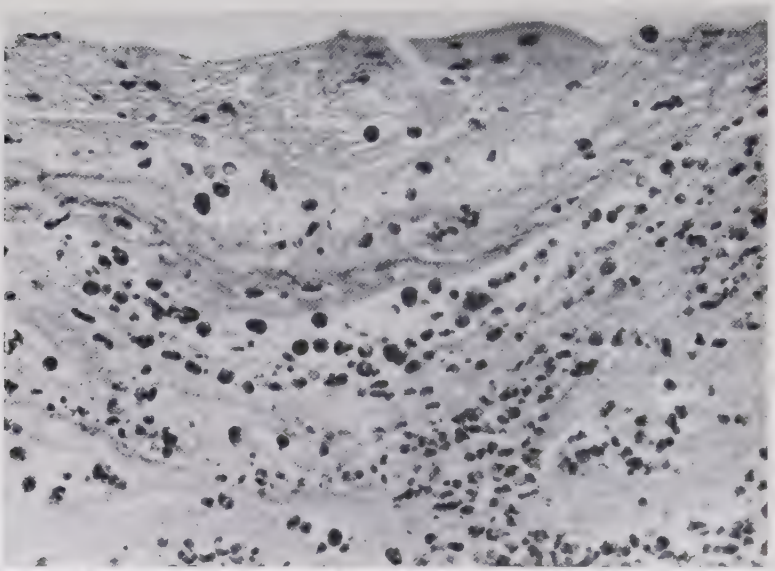

Abb. 6

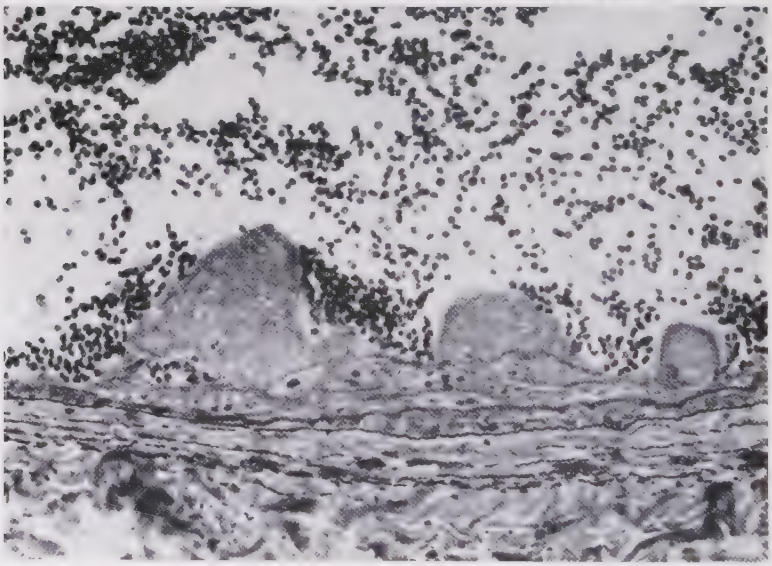

Abb. 7

Abb. 6. Status 26 Std nach Überdehnung mit 1,2 kg/cm² während 2 min. Ans Lumen grenzender Ausschnitt eines partiellen Abscheidungsthrombus. Neben der mehr zufälligen Verteilung der Erythrocyten fällt die schichtweise Anordnung von Fibrinbalken, Thrombo- und Leukocyten auf. Färbung nach GOLDNER, kombiniert mit Elastica Weigert. Vergrößerung 372mal

Abb. 7. Status 24 Std nach Überdehnung mit 0,8 kg/cm² während 3 min. Atypischer Befund: frische Thrombocytenaggregate türmen über Fibrinbalken ins Lumen. In wandnahen Schichten der Abscheidung mehrere Leukocyten. Der Wandschaden ist geringer als in Abb. 4 (1,2 kg/cm² 2 min); es lassen sich noch einige Muskelkerne erkennen, die Fragmentation der elastischen Lamellen, insbesondere der Elastica interna ist weniger ausgeprägt. Färbung nach GOLDNER, kombiniert mit Elastica Weigert. Vergrößerung 252mal

Blutkörperchen entweder in diffuser Verteilung (Abb. 5 u. 6) oder als Konglutinate vorliegen (Abb. 6). In der überwiegenden Zahl der Fälle bilden Erythrocyten den Hauptanteil der Abscheidungsthromben (Abb. 4 u. 5). Neben diesen größeren Auflagerungen finden sich auch kleine, die nur wenige Erythrocyten enthalten. 4 von 17 kleinen Abscheidungsthromben der Gruppe 5 sind bei der makroskopischen Beurteilung übersehen worden, da sie fast ausschließlich aus weißen Elementen aufgebaut sind. Frische wandständige Thrombocytenaggregate (Abb. 7) findet man am Tage nach der Dehnung sehr selten, die Abscheidungsthromben sind meist durch eine feine Fibrinschicht glatt vom blutdurchströmten Lumen abgegrenzt (Abb. 5 u. 6).

In den als Kontrollen entnommenen linken Jugularvenen (Entnahme immer nach dem gedehnten Segment der rechten Jugularvene, d. h. 10—20 min post mortem) konnten wir in einigen Fällen intravasale Gerinnsel feststellen (wahrscheinlich ist die Injektion des Numals in die linke Marginalvene für die rasche Gerinnung von Bedeutung). Diese sind morphologisch klar von den Abscheidungsthromben unterscheidbar: Erythrocyten, feinste Fibrinfäden und kleinste frische Thrombocytenaggregate stehen in keiner irgendwie geordneten Beziehung zur Gefäßwand, die Erythrocyten gleichen den roten Blutkörperchen des strömenden Blutes: es sind in der Mitte eingedellte runde Scheiben (frisch geronnene Blutsäule). Demgegenüber lassen die in Abscheidungsthromben vorhandenen Erythrocyten keine Eindellung mehr erkennen, sie sind deformiert und zum Teil konglutiniert (Abb. 5 u. 6). Auf Grund dieses morphologischen Aspektes der roten Blutkörperchen kann bei frisch fixiertem Material eine Angabe über das Alter des Abscheidungsthrombus gemacht werden. Nach unseren Erfahrungen (Baumgartner, Studer u. Reber[6]) müssen die am Tag nach der Überdehnung vorliegenden Abscheidungsthromben bereits mehrere Stunden alt sein.

2. Untersuchung des Einflusses von Überdehnungsdruck und -dauer auf die Thrombenbildung in der Aorta abdominalis des Kaninchens

Bei der wiederholten kritischen Durchmusterung des Materials zeigte es sich, daß zwischen agonal, d. h. bei Nachlassen der Aortendurchströmung entstandenen und intra vitam, d. h. mehrere Stunden vor dem Töten eines Tieres, gebildeten Abscheidungsthromben unterschieden werden muß (die Gründe für die Berechtigung einer solchen Unterscheidung folgen weiter unten). Wie Tabelle 2 zeigt, kommt es in der Aorta abdominalis auch nach kräftiger Überdehnung (1—1,3 kg/cm²) intra vitam nur in vereinzelten Fällen (3 von 18) zur Bildung von Abscheidungsthromben.

Makroskopisch ist das durch Überdehnung mit 1 oder 1,3 kg/cm² erzeugte gedehnte Segment der Bauchaorta meist scharf von der un-

veränderten Aorta abgegrenzt: Die Wand erscheint milchig getrübt, bei der Durchspülung der Aorta von proximal her mit Formol wird das gedehnte Segment spindelig ausgeweitet. Nach geringgradiger Dehnung

Tabelle 2. *Wandschaden und wandständige Auflagerungen nach Überdehnung der Aorta abdominalis des Kaninchens*

Gruppe	Tierzahl	Überdehnung		Lebensdauer n. Dehnung (Std)	Wandschaden	Wandständige Auflagerungen			
		Druck kg/cm²	Dauer (min)			Thrombocyten	Leukocyten	Fibrin	Abscheidungsthromben
1	2	0,5	12	48	(+)	—	—	—	—
2	2	0,8	12	48	+			—	—
					+			-	-
3	2	0,8	24	48	+	—	—	—	—
					+		—	-	—
4	2	1	5	24	++	—	—	+	(+)
					++	+	+	+	(+)
5	4	1	10	17	++(+)	+	+	—	(+)
				24	++	++	+	+	+++
				26	++(+)	+	+	—	—
				31	++	+	+	+	++
6	1	1,3	0,5	18	+++	+	+	—	—
7	2	1,3	1	48	+++	+	+	—	—
					++(+)	—	+	—	—
8	2	1,3	3	24	+++	++	++	+	(++)
					+++	—	+	—	—
9	2	1,3	6	23	+++	—	—	—	—
					+++	+	+	—	+ +++
10	2	1,3	13	8	+++	+	+	—	(+++)
					+++	+	+		(+++)
11	3	1,3	13	22	+++	—	—	+	(+)
				23	+++	+	++	+	(++)
				29	+++	—	—	+	—

Angewandte histologische Kriterien: Wandschaden: + vereinzelte Kernuntergänge, ++ zahlreiche Kernuntergänge (kernlose Zonen), +++ größter Teil der Kerne untergegangen (weitgehend kernlose Media). — Thrombocyten, Leukocyten, Fibrin: + vereinzelte Adhäsionen, ++ größere Zonen mit Adhäsionen. — Abscheidungsthromben: + minimal, nur aus Fibrin, Thrombocyten und evtl. Leukocyten aufgebaut, ++ klein, aber typisch aufgebaut (Abb. 10), +++ groß, die Durchströmung beeinträchtigend. — In Klammern gesetzte + Zeichen bedeuten agonale Entstehung des betreffenden Abscheidungsthrombus.

(0,5—0,8 kg/cm²) sind die makroskopisch sichtbaren Veränderungen minimal oder fehlen vollständig.

Nach Überdehnung mit 1,3 kg/cm² sind *histologisch* konstant die gleichen Wandveränderungen festzustellen: Die Intima fehlt, die Lamina elastica interna bleibt meist intakt. Äußere und mittlere Media sind kern-

los, während die innere Media einen Kranz pyknotischer Kerne und Kerntrümmer darstellt (Abb. 9). In der Adventitia ist eine celluläre Reaktion (Granulocyten, Lymphocyten und relativ viele eosinophile Zellen) fest-

Abb. 8

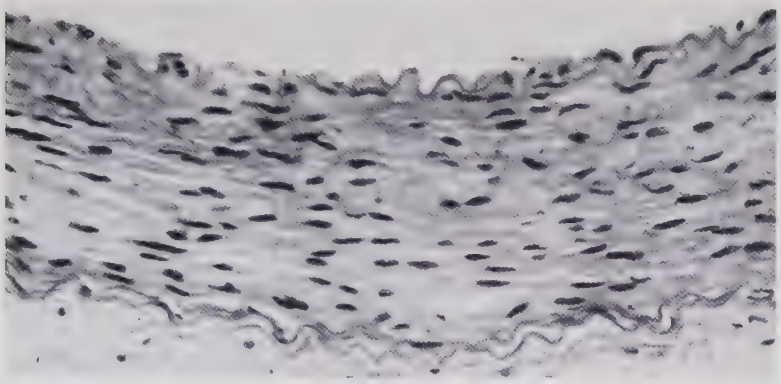

Abb. 9

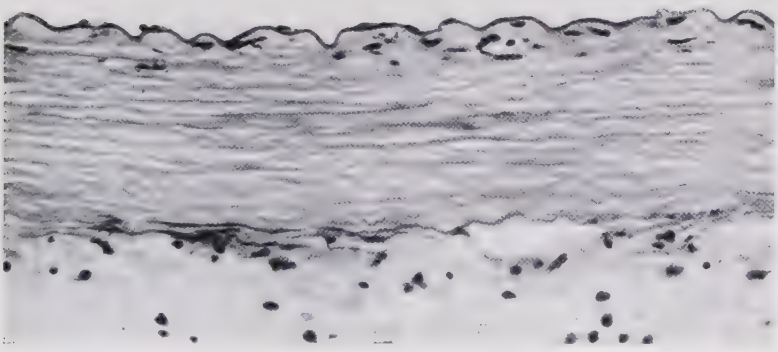

Abb. 8–11. Aorta abdominalis des Kaninchens

Abb. 8. Normale Kaninchenaorta. Hämalaun-Eosin. Vergrößerung 252mal

Abb. 9. Status 19 Std nach Überdehnung mit 1,3 kg/cm² während 13 min. Adhäsion einzelner Leukocyten neben wenigen noch erhaltenen Endothelkernen. Die intakte Elastica interna erscheint etwas gestreckt. In der innern Media finden sich einzelne, meist pyknotische Kerne und Kerntrümmer, mittlere und äußere Media sind kernlos. Geringgradige celluläre Reaktion der Adventitia. Hämalaun-Eosin. Vergrößerung 252mal

zustellen. Nach geringgradiger Dehnung (0,8—1 kg/cm²) findet man weniger ausgedehnte, qualitativ aber entsprechende Veränderungen. Aus Tabelle 2 ist ersichtlich, daß der *Schweregrad des Wandschadens* hauptsächlich von der Stärke des Dehnungsdruckes abhängig ist und weniger von der Dauer der Überdehnung: eine Überdehnung mit 0,8 kg/cm² während 24 min (Gruppe 3; 0,8 kg/cm² während 3 min führt in der Jugularvene bereits zur Bildung von Abscheidungsthromben), bewirkt einen bedeutend geringeren Wandschaden als Überdehnung mit 1,3 kg/cm² während 30 sec (Gruppe 6); der Schweregrad des Wandschadens ist

bei Überdehnung mit 1,3 kg/cm² während 30 sec oder 13 min von ähnlicher Größe. Für die Entstehung des Wandschadens ist somit die mechanische Komponente der Dehnungsläsion von ausschlaggebender

Abb. 10

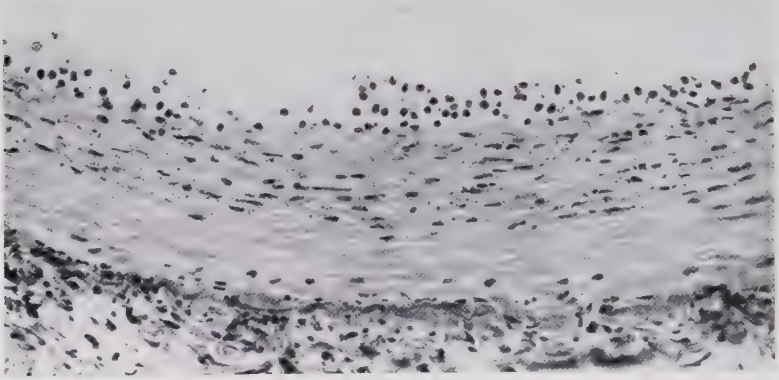

Abb. 11

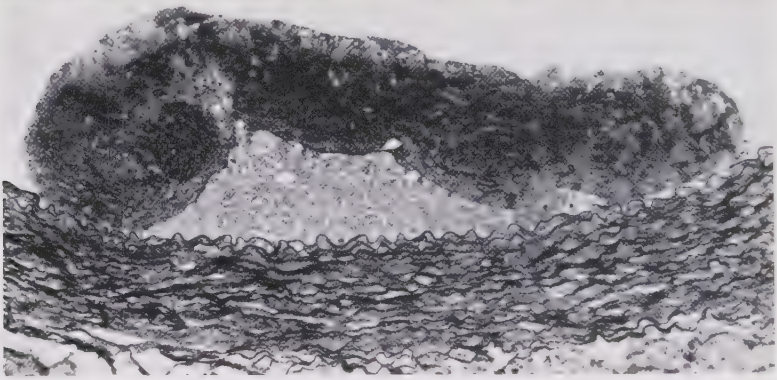

Abb. 10. Status 48 Std nach Überdehnung mit 1,3 kg/cm² während 13 min. Mehrschichtige lockere Adhäsion von Leukocyten. Die Aortenwand zeigt etwas weniger ausgeprägt die gleichen Veränderungen wie in Abb. 9. Auffallend zahlreiche Kerntrümmer. Trichrom nach MASSON. Vergrößerung 180mal

Abb. 11. Status 31 Std nach Überdehnung mit 1 kg/cm² während 10 min. Der kleine, fest haftende Abscheidungsthrombus besteht aus einem zentralen, der Wand anliegenden Thrombocytenaggregat, das von konglutinierten Erythrocyten und Fibrin umhüllt wird. Jaune solide, kombiniert mit Elastica Weigert. Vergrößerung 153mal

Bedeutung, während die lokale Ischämie eine unerwartet geringe Wirkung hat.

Die Deutung der *wandständigen Auflagerungen* bereitete anfänglich Schwierigkeiten. In zahlreichen Schnitten finden sich ausgedehnte Anlagerungen von Leukocyten (Abb. 10), Thrombocyten und Fibrin (s. Tabelle 2). Kräftige Formoldurchspülung der Aorta vermag diese Elemente nicht wegzuspülen, d. h. sie haften relativ gut. In keinem der in allen Fällen proximal der gedehnten Zone entnommenen ungedehnten Seg-

ment können solche Anlagerungen festgestellt werden: die wandständigen Auflagerungen sind auf das ausgedehnte Segment beschränkt. Man kann sich jedoch nicht vorstellen, daß solche zum Teil sehr locker ge-

Tabelle 3. *Methoden zur Erzeugung von Thromben*

	Venen	Arterien
I. Gefäßwandschaden (lokal destruktive Einwirkungen)		
1. mechanisch von außen		
Freilegen und Quetschen	20,27,56,63	20
Freilegen und Schlagen	10,33,43,44,77	
andere	20,51,56	75
2. mechanisch von innen		
Faden unter Kompression durchziehen	35,52,66	66
andere	6,67	17,67
3. chemisch von außen		
Formalin	2,9,53	
Silbernitrat	20,40,58,59	59
andere	20,56	20
4. chemisch von innen		
Natrium-morrhuat	14,22,30,37,77,78,79	3,29,80
andere	36,54	17,75
II. Verlangsamung der Blutströmung Hat allein keine Thrombusbildung zur Folge	32,4	32,4
III. Hypercoagulabilität des Blutes		
1. allgemeine Hypercoagulabilität		
Gift der Russel-Viper	46	16,46
Thrombin	21,38,49,50	
Serum induced	18,22,45,72,74	
andere	68	
2. lokalisierte Hypercoagulabilität		
Thrombin	7,25,28,30,41,55,57,59, 69,77,79	3,17,80
andere	65	
IV. Einwirkung elektrischer Ströme	11,60,61,62,64,76,81	34,60,61
V. Implantation von Fremdkörpern	20,24	19,23,24,31
VI. Erzeugung von „Thromben" in vitro	13,15,47,48	

baute Adhäsionen (Abb. 10) intra vitam bereits längere Zeit bestanden haben. Das Bild eines dynamischen Geschehens dürfte der Wirklichkeit näher kommen: Thrombocyten und Leukocyten bleiben nach dem Setzen der Wandläsion immer wieder haften; sobald die Adhäsionen die Strömung behindern, werden sie durch den kräftig pulsierenden Blutstrom wieder weggeschwemmt. Aus diesem Grund können Abscheidungsthrom-

ben nur bei besonderen Strömungsverhältnissen (Wirbelbildung oder starke Strömungsverlangsamung) entstehen, wie sie z. B. agonal vorliegen. Aus Tabelle 2 geht hervor, daß 8 der 11 Abscheidungsthromben agonal entstanden sein müssen: die Auflagerungen sind locker gebaut, die einzelnen Elemente sind frisch, insbesondere die Erythrocyten zeigen noch die Form der roten Blutkörperchen des strömenden Blutes: es handelt sich um runde, in der Mitte eingedellte Scheiben, wie sie in Thromben, die auch nur wenige Stunden intra vitam bestanden haben, nie zu finden sind. Ein einziger kleiner Abscheidungsthrombus dürfte mit Sicherheit intra vitam mehrere Stunden bestanden haben (Abb. 11), während bei 2 Abscheidungsthromben (+ + + von Gruppe 5 und 9) der Entscheid ob intravitale oder agonale Entstehung schwer fällt.

Diskussion

Tabelle 3 gibt einen Überblick über Methoden zur Erzeugung von Thromben, die in neuerer Zeit zur Anwendung gelangten und zum Teil neu entwickelt wurden. Die große Zahl der Autoren — die Vielfalt der Methoden — deutet an, daß das Idealziel für experimentelle Beeinflussungsversuche nämlich die Erzeugung uniform gleicher Thromben bei Kontrolltieren nie erreicht wurde. Auch die mit unserer Methode erzielten Ergebnisse weisen eine große Streuung auf. Mit Hilfe gezielter Überdehnung läßt sich jedoch in konstant reproduzierbarer Weise ein Gefäßwandschaden bestimmten Schweregrades erzeugen, was durch grobes Quetschen oder Schlagen eines Gefäßes oder durch andere lokal-destruktive Einwirkungen (vgl. Tabelle 3) nicht erreicht werden kann. Die konstante Reproduzierbarkeit der Dehnungsläsion wird verständlich, wenn man bedenkt, daß erstens die Überdehnung durch Druck- und Zeitmessung definiert ist und zweitens das zu dehnende Segment nicht freipräpariert werden muß — wie das bei der Mehrzahl der in Tabelle 3 aufgeführten Methoden der Fall ist — die chirurgische Manipulation vielmehr fern von der später zu untersuchenden Stelle stattfindet. Im Vergleich zur Behandlung der Gefäßwand mit chemischen oder grob traumatisierenden Mitteln kann die Überdehnung eines Gefäßsegmentes noch als relativ „physiologische Einwirkung" betrachtet werden.

Obschon nach einer bestimmten Dehnungsläsion morphologisch stets sehr ähnliche Wandveränderungen vorliegen, ist die Streuung der Ergebnisse in bezug auf das Ausmaß der im gedehnten Venensegment gebildeten Abscheidungsthromben groß. Dafür dürften in erster Linie Unterschiede in der Durchströmung der Venen post operationem verantwortlich sein. Je nach Verhältnissen im Operationsgebiet und vor allem je nach Lagerung des Tieres wird die Blutströmung in der Jugularvene eine andere sein: es kann zu Stase und Wirbelbildung kommen. Auch individuelle Unterschiede in der Blutzusammensetzung könnten eine Rolle

spielen. Die genannten Faktoren genügen allein nicht zur Bildung eines Thrombus; bei Vorhandensein eines genügend großen Wandschadens können sie die Entstehung eines Thrombus jedoch entscheidend begünstigen.

Die Bedeutung der Strömungsverhältnisse des Blutes für die Thrombusbildung wird durch folgende Feststellungen unterstrichen:

1. Bei Anwendung ähnlicher Dehnungstraumen (1,3 kg/cm² in der Aorta resp. 1,2 kg/cm² in der Jugularvene) entstehen intravitam in der kräftig pulsierenden Aorta in ca. 8%, in der geringer durchströmten Jugularvene dagegen in 90% der Fälle Abscheidungsthromben.

2. Nimmt die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in der Aorta ab, wie dies agonal beim allmählichen Erlöschen der Herzfunktion der Fall ist, so kommt es auch hier — besonders ausgeprägt kürzere Zeit (8 Std) nach dem Dehnungstrauma (Tabelle 2, Gruppe 10), aber auch noch 1 Tag nach der Dehnung (Tabelle 2) — zur Bildung von Abscheidungsthromben.

Auf Grund ihrer Beobachtungen an einem großen Sektionsgut und auch auf Grund experimenteller Untersuchungen maßen Virchow[70] und Aschoff[1] und nach ihnen zahlreiche andere Autoren den kreislaufdynamischen Faktoren, insbesondere einer Blutstromverlangsamung, zentrale Bedeutung bei. Andererseits steht fest, daß eine isolierte Stase (Hewson[32], Baumgarten[4], eigene Versuche) keine Thrombusbildung zur Folge hat.

Borgstroem et al.[10] postulierten eine von der Gefäßwand ausgehende Tendenz zur Thrombusbildung und kamen zu dem Ergebnis, daß die Zahl der gebildeten Thromben mit der Schwere des Traumas zunimmt und daß eine erhöhte Thrombusbildungstendenz während längerer Zeit (Wochen) erhalten bleibt, wobei die Dauer des Bestehenbleibens ebenfalls von der Schwere des Traumas abhängt. Ein enger Zusammenhang zwischen Traumaintensität (Ausmaß eines Gefäßwandschadens) und Auftreten von Abscheidungsthromben ist auch nach gezielter Überdehnung der Jugularvene (vgl. Tabelle 1), wie nach Traumatisierung der Marginalvenenintima des Kaninchenohres mit Stahlsonden verschiedengradiger Rauhigkeit festzustellen (Baumgartner, Studer u. Reber[6]). Wenn wir annehmen, daß die agonale Bildung von Abscheidungsthromben sowie die Adhäsion von Blutelementen ein Ausdruck der von der Gefäßwand ausgehenden Thrombusbildungstendenz im Moment des Tötens eines Tieres darstellt, so können auf Grund unserer Dehnungsversuche folgende Schlußfolgerungen gezogen werden:

1. Von der Jugularvenenwand geht 24—30 Std nach gezielter Überdehnung in der Regel keine Thrombusbildungstendenz mehr aus (Ausnahme vgl. Abb. 7).

2. Im gedehnten Segment der Aorta abdominalis besteht am Tage nach gezielter Überdehnung noch eine deutliche Thrombusbildungstendenz (vgl. Tabelle 2).

3. 2 Tage nach gezielter Überdehnung geringer Intensität (0,5—0,8 kg/cm²) können keine Zeichen einer Thrombusbildungstendenz mehr gefunden werden (Tabelle 2, Gruppe 1—3), wogegen bei Anwendung eines höheren Dehnungsdruckes (1,3 kg/cm²) zu diesem Zeitpunkt noch Thrombo- und Leukocytenadhäsionen auftreten (Tabelle 2, Gruppe 7).

4. 4 Tage bis 28 Wochen nach gezielter Überdehnung konnten auch nach kräftiger Dehnungsläsion (1,2 kg/cm² 12 min lang) in keinem Falle Adhäsionen von Blutelementen oder frische Abscheidungsthromben festgestellt werden, vielmehr kommt es am Ende der 1. Woche nach gezielter Überdehnung neben andern Regenerationserscheinungen zur Neubildung einer Intima (BAUMGARTNER u. STUDER[5]).

Unsere Untersuchungen bestätigen somit die Befunde von BORGSTROEM et al.[10] in bezug auf das Bestehen einer von der Gefäßwand ausgehenden Thrombusbildungstendenz und in bezug auf die Abhängigkeit der Dauer des Bestehenbleibens dieser Tendenz vom Ausmaß des Wandschadens. Dagegen bleibt die Tendenz zur Thrombusbildung nach unseren Befunden nicht Wochen (BORGSTROEM et al.[10]), sondern nur 1—3 Tage lang bestehen und verschwindet mit der Regeneration einer neuen Intima.

Die Anwendungsmöglichkeit der gezielten Überdehnung als Methode zur Erzeugung einer definierten Gefäßwandläsion bleibt nicht auf Untersuchungen im Gebiet der experimentellen Thromboseforschung begrenzt. Auch das Studium der Regeneration des lädierten Gefäßwandsegmentes, z. B. unter Einfluß einer Hypercholesterinämie, scheint uns von Interesse (BAUMGARTNER u. STUDER[5]). Die engen Beziehungen zwischen Gefäßwandschaden, Thrombusbildung und Folgezuständen der Regeneration (Intimahyperplasie) weisen einmal mehr auf die noch unklaren Zusammenhänge zwischen Thrombose und Arteriosklerose hin.

Zusammenfassung

Es wird eine neue Methode zur Erzeugung von Thromben beschrieben. Sie besteht in der durch Druck- und Zeitmessung definierten Überdehnung eines Gefäßsegmentes mit Hilfe eines von einem Seitenast her eingeführten Ballonkatheters, somit in einer konstant reproduzierbaren, lokal-destruktiven Einwirkung auf die Gefäßwand.

Gezielte Überdehnung der Vena jugularis des Kaninchens mit 1,2 kg/cm² während 2 min führte in 36 von 40 Fällen zur Bildung von meist partiellen Abscheidungsthromben verschiedener Größe. In der Aorta abdominalis des Kaninchens gelang es auch bei Anwendung großer Deh-

nungstraumen (1,3 kg/cm² während 13 min) nur in vereinzelten Fällen längere Zeit an der Wand haften bleibende Thromben zu erzeugen.

Gezielte Überdehnung gleicher Intensität bewirkt gesetzmäßig die gleichen Veränderungen der Gefäßwand. Versuche mit Dehnungstraumen verschiedener Intensität ergaben, daß bei gleichbleibenden Strömungsverhältnissen des Blutes eine enge Beziehung zwischen Schweregrad eines Gefäßwandschadens und Ausmaß der Bildung von Abscheidungsthromben besteht.

Summary

A new method for the production of thrombi is reported which consists of overdilatation of a vessel-segment by the use of a balloon-catheter introduced through a lateral branch or tributary. The over-dilatation is standardized by control of pressure and time, so that a consistent local destructive effect on the vessel-wall is produced.

In rabbits controlled over-dilatation of the jugular vein using 1,2 kg/cm² pressure for 2 minutes led in 36 out of 40 cases to formation of thrombi of varying sizes, most of which were incomplete. In the rabbit abdominal aorta, by contrast, even when excessive dilatation-trauma (1,3 kg/cm² for 13 minutes) was employed, thrombi which were adherent to the vesselwall for any significant period were observed only in occasional instances.

Controlled over-dilatation of any given degree produces lesions of reproducible severity. Studies with varying degrees of dilatation-trauma showed that in the presence of a constant flow-rate the severity of vessel damage and the extent of thrombus formation are closely correlated.

Literatur

[1] Aschoff, L.: Beiträge zur Thrombosefrage. Pathologisch-anatomischer Teil. Leipzig 1912; zit. n. Buechner 1961.

[2] Ashwin, J. G., and L. B. Jaques: The effect of phosphorus 32, Dextran, Reserpine and Stypturon on thrombus formation in rats. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) **5**, 543—552 (1961).

[3] Baeckerland, E.: Etude de la récanalisation sous traitment anticoagulant des artères thrombosées experimentalement. Thrombos. Diathes. haemorrh, (Stuttg.) **3**, 386—403 (1959).

[4] Baumgarten: Die sogenannte Organisation des Thrombus. Leipzig 1878; zit. n. Eberth u. Schimmelbusch 1886.

[5] Baumgartner, H. R., u. A. Studer: Gezielte Überdehnung der Aorta abdominalis am normo- und hypercholesterinaemischen Kaninchen. Path. et Microbiol. (Basel) **27**, 129—148 (1963).

[6] — — u. K. Reber: Über Methoden zur Erzeugung experimenteller Thrombosen am Kaninchenohr und die Bedeutung von 5-Hydroxytryptamin bei deren Entstehung. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) (im Druck).

[7] Berman, H. J., G. P. Fulton, B. R. Lutz and D. L. Pierce: Susceptibility to thrombosis in normal young aging, cortisone-treated, heparinized and X-

irratiated hamsters as tested by topical application of thrombin. Blood **10**, 831—840 (1955).

[8] BIZZOZERO, J.: Über einen neuen Bestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. Virchows Arch. path. Anat. **90**, 261—332 (1882).

[9] BLAKE, O. R., J. G. ASHWIN and L. B. JAQUES: An essay for the antithrombotic activity of anticoagulants in rats. J. clin. Path. **12**, 118—122 (1959).

[10] BORGSTROEM, S., L. E. GELIN and B. ZEDERFELDT: The formation of vein thrombi following tissue injury: An experimental study in rabbits. Acta chir. scand. **247**, 1—36 (1959).

[11] BRADHAM, R. R.: Propagation of induced venous thrombi. Surg. Gynec. Obstet. **113**, 324—328 (1961).

[12] BUECHNER, F.: In BUECHNER-LETTERER-ROULET: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. V/I, S.871—886. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961.

[13] CHANDLER, A. B.: In vitro coagulation of the blood; a method for producing a thrombus. Lab. Invest. **7**, 110—114 (1958).

[14] CLIFFTON, E. E., C. E. GROSSI, and D. CANNAMELA: Lysis of thrombi produced by sodium morrhuate in the femoral vein of dogs by human plasmin (Fibrinolysin). Ann Surg. **139**, 52—62 (1954).

[15] CONNOR, E. W.: The acceleration of thrombus formation by certain fatty acids. J. clin. Invest. **41**, 1199—1205 (1962).

[16] CONSTANTINIDES, P., and R. N. CHAKRAVARTI: Rabbit arterial thrombosis production by systemic procedures. Arch. Path. **72**, 197—208 (1961).

[17] DEATON, H. L., and W. G. ANLYAN: A study of experimental methods for producing thrombosis in small arteries. Surg. Gynec. Obstet. **111**, 131—134 (1960).

[18] DEYKIN, D., S. WESSLER and S. M. REIMER: Evidence for an antithrombotic effect of dicumarol. Amer. J. Physiol. **199**, 1161—1164 (1960).

[19] DUGUID, J. B.: Diet and coronary disease. Lancet **1**, 891—895 (1954).

[20] EBERTH, J. C., u. C. SCHIMMELBUSCH: Experimentelle Untersuchungen über Thrombose. Virchows Arch. path. Anat. **103**, 39—87 (1886); **105**, 331—350 u. 456—465 (1886).

[21] EYSHOLDT, K. G.: Die experimentelle Thrombose und ihre Beeinflussung durch Heparin und Heparinoide. Langenbecks Arch. klin. Chir. **277**, 455—470 (1953/54).

[22] FREIMAN, A. H., N. U. BANG and E. E. CLIFFTON: Studies on the production of intravascular thrombi and their treatment with fibrinolysin. Circulation Res. **8**, 409—418 (1960).

[23] FRIEDMAN, M., and S. O. BYERS: Employment of polyethylene tubing for production of intraarterial thrombi in rabbits and rats. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **106**, 796—799 (1961).

[24] — — and F. PEARL: Experimental production of intraarterial and intravenous thrombi in rabbit and rat. Amer. J. Physiol. **199**, 770—774 (1960).

[25] FRIEDRICH, H. W.: Experimentelle Untersuchungen über Fibrinolyse durch Thrombocid. Ärztl. Wschr. **6**, 352—354 (1951).

[26] DE GASPARO, D.: Zur Frage der experimentellen Aezthrombose im Tierversuch. Dissertation Bern 1959.

[27] GIUGIARO, A., C. MAIRANO e P. M. PASQUERO: Sull'azione di fermenti fibrinolitici d'origine pancreatica sulle thrombosi venose sperimentali. Minerva med. **44**, 1264—1271 (1953).

[28] GOTTLOB, R., and R. MAY: Experimental thrombosis similar to clinical conditions produced on the hind-legs of minor laboratory animals. Angiology **5**, 307—311 (1954).

[29] Grossi, C. E., and E. E. Cliffton: The lysis of arterial thrombi in rabbits and dogs by use of activated human plasminogen. Surgery **37**, 794—802 (1955).
[30] — — and D. Cannamela: The lysis of intravascular thrombi in rabbits with human plasmin (Fibrinolysin). Blood **9**, 310—320 (1954).
[31] Haimovici, H.: Stenosing arterial thrombosis. Surgery **36**, 1075—1089 (1954).
[32] Hewson, W.: Experimental inquiries into the properties of the blood. Cadell, London 1772; zit. n. Poole u. French (1961).
[33] Hirsch, E., and L. Loewe: A method for producing experimental venous thrombosis. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **63**, 569—572 (1946).
[34] Hladovec, J., T. Lehky u. M. Rybak: Studium der antithrombotischen Wirksamkeit von Plasmin mit Hilfe einer neuen Methode. Z. ges. inn. Med. **16**, 1125—1126 (1960).
[35] Jaques, L. B.: In blood clotting and allied problems. Transactions of the 4th conference, Jan 22.—23., 1951, 41—49. Josiah Macy jr. Foundation N. Y.
[36] Jewell, P., Th. Pilkington and B. Robinson: Heparin and ethyl biscoumacetate in prevention of experimental venous thrombosis. Brit. med. J. **1954/I**, 1013—1016.
[37] Kamiya, K., and K. Fukuta: Influences of Trypsin and Streptokinase on intravascular clotting. Angiology **12**, 105—108 (1961).
[38] Kammer, H. G.: Beitrag zur experimentellen Fernthrombose im Tierversuch. Dissertation Bern 1955.
[39] Koller, F.: Die Entstehung der Thrombose und ihre Beziehung zu Veränderungen der Plasma-Eiweißkörper. Regensburg. Jb. ärztl. Fortbild. **9**, 145—148 (1961).
[40] Korker, R.: Morphologische Untersuchungen zur Wirkung des Heparins auf experimentelle Abscheidungsthromben. Dissertation Frankfurt 1956.
[41] Kwaan, H. C., R. Lo and I. S. McFadzean: On the lysis of thrombi experimentally produced within veins. Brit. J. Haemat. **4**, 51—62 (1958).
[42] Letterer, E.: Allgemeine Pathologie. Grundlagen und Probleme, S. 393—412. Stuttgart: Thieme 1959.
[43] Loewe, L., E. Hirsch and D. M. Grayzel: The action of heparin on experimental venous thrombosis. Surgery **22**, 746—760 (1947).
[44] — — — and F. Kashdan: Experimental study of the comparative action of Heparin and Dicoumarol on the in vivo clot. J. Lab. clin. Med. **33**, 721—732 (1948).
[45] Marin, H. M., and M. Stefanini: Experimental production of phlebothrombosis. Surg. Gynec. Obstet. **110**, 263—268 (1960).
[46] McLetchie, N. G. B.: Pathogenesis of atheroma. Amer. J. Path. **28**, 413—427 (1952).
[47] Poole, J. C. F.: A study of artificial thrombi produced by a modification of Chandler's method. Quart. J. exp. Physiol. **44**, 377—384 (1959).
[48] — and J. E. French: Thrombosis. J. Atheroscler. Res. **1**, 251—282 (1961).
[49] Quick, A. J., C. V. Hussey, J. Harris and K. Peters: Effect of injecting thrombin intravenously. Fed. Proc. **18**, 305 (1959).
[50] — — — — Occult intravascular clotting by means of intravenous injection of thrombin. Amer. J. Physiol. **197**, 791—794 (1959).
[51] Rabinowitch, J., and P. Pines: The effect of heparin on experimentally produced venous thrombosis. Surgery **14**, 669—678 (1943).
[52] Rogers, J. F., R. J. Barrett, and C. R. Lam: The effect of moderate degrees of dicumarolinduced hypoprothrombinemia on experimental intravascular thrombosis. Surg. Gynec. Obstet. **89**, 339—344 (1949).
[53] Rosenberg, N., S. E. Moolten and L. Vroman: A calibrated technique for experimental production of venous thrombosis. Surgery **46**, 764—767 (1959).

[54] RUDOWSKI, W.: Heparin and sympathetic block in treatment of venous thrombosis, experimental investigations. Brit. med. J. **1957/I**, 626—628.

[55] SAILER, S., u. O. EBER: Über Thrombolyseversuche an Kaninchen mit einer kombinierten Nicotinsäure-Heparinbehandlung. Klin. Wschr. **38**, 548—551 (1960).

[56] SAMUELS, P. B., and D. R. WEBSTER: The role of venous endothelium in the inception of thrombosis. Ann. Surg. **136**, 422—438 (1952).

[57] SANDRITTER, W., u. W. HERMANN: Untersuchungen zur Fibrinolyse an experimentellen Gerinnungsthromben mit Thrombo-stop. Klin. Wschr. **33**, 80—813 (1955).

[58] — H. D. BERGERHOF u. R. KROKER: Morphologische Untersuchungen zur Wirkung des Heparins auf experimentelle Abscheidungsthromben. Frankfurt. Z. Path. **65**, 342—349 (1954).

[59] — M. HUPPERT u. G. SCHLUETER: Zur Frage der Fibrinolyse an experimentellen Gerinnungs- und Abscheidungsthromben. Klin. Wschr. **36**, 651—655 (1958).

[60] SAWYER, P. N., and B. DEUTCH: The use of electric current to delay intravenous thrombosis in experimental animals. Amer. J. Physiol. **187**, 473—478 (1956).

[61] — and J. W. PATE: Bio-electric phenomena as an etiologic factor in intravacular thrombosis. Amer. J. Physiol **175**, 103—107 (1953).

[62] — E. E. SUCKLING, and S. A. WESOLOWSKI: Effect of small electric currents on intravascular thrombosis in the visualized rat mesentery. Amer. J. Physiol. **198**, 1006—1010 (1950).

[63] SCEVOLA, G.: La mesoinosite nella profilassi della flebotrombosi sperimentale. Minerva med. **44**, 1635—1644 (1953).

[64] SCHWARTZ, S. I.: Prevention and production of thrombosis by alterations in electric environment. Surg. Gynec. Obstet. **108**, 533—536 (1959).

[65] SHERRY, S., A. TITCHENER, L. GOTTESMAN, PH. WASSERMAN and W. TROLL: The enzymatic dissolution of experimental arterial thrombi in the dog by trypsin, chymotrypsin and plasminogen activators. J. clin. Invest. **33**, 1303—1313 (1954).

[66] SHIMAMOTO, T., and T. FUJITA: New type of antithrombotic effect of MAO inhibitor in experimental thrombosis. Proc. Japan. Acad. **20**, 105—110 (1961).

[67] — T. ISHIOKA and T. FUJITA: Antithrombotic effect of monoamine oxydase inhibitor (Nialamide). Comparison with prothrombinopenic anticoagulants. Circulation Res. **10**, 647—657 (1962).

[68] STORM, O.: Prevention of thromboplastin induced thrombosis in rabbits by means of plasmin. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) **3**, 20—33 (1959).

[69] TAYLOR, A., and H. E. ESSEX: Effect of anticoagulants on recanalisation. Circulation Res. **7**, 658 (1959).

[70] VIRCHOW, R.: Gesammelte Abhandlung zur wissenschaftlichen Medizin. IV. Thrombose und Embolie. Gefäßentzündung und septische Infektion. Frankfurt: Meidinger 1856.

[71] WESSLER, S.: Studies in intravascular coagulation. III. The pathogenesis of seruminduced venous thrombosis. J. clin. Invest. **34**, 647—651 (1955).

[72] — and L. E. MORRIS: Studies in intravascular Coagulation. IV. The effect of Heparin and Dicumarol on serum-induced venous thrombosis. Circulation **12**, 553—556 (1955).

[73] — L. REINER, D. G. FREIMAN, S. M. REIMER and M. LERTZMAN: Serum induced thrombosis. Studies of its induction and evolution under controlled conditions in vivo. Circulation **20**, 864—874 (1959).

[74] — S. M. REIMER and M. C. SHEPS: Biologic assay of a thrombosis-inducing activity in human serum. J. appl. Physiol. **14**, 943—946 (1959).

[75] Williams, G.: Experimental thrombosis. J. Path. Bact. **69**, 199—206 (1955).
[76] Williams, R. D., and L. C. Carey: Studies in the production of standard venous thrombosis. Ann. Surg. **149**, 381—387 (1959).
[77] Wilson, J. S.: Fibrinolysin treatment of induced venous thrombosis in the dog. Surgery **48**, 469—480 (1960).
[78] Wright, H. P., and M. Kubik: Coumarin treatment in experimental thrombosis. Proc. int. Soc. Hemat. **3**, 477—483 (1950).
[79] — — and M. Hayden: Influence of anticoagulant administration on the rate of recanalisation of experimentally thrombosed veins. Brit. J. Surg. **40**, 163—166 (1952).
[80] — — — Recanalisation of thrombosed arteries under anticoagulant therapy. Brit. med. J. **1953/I**, 1021—1023.
[80a] Zahn, W. F.: Bildung der Thromben. Virchows Arch. path. Anat. **62**, 81—123 (1875).
[81] Zweifler, A. J.: Standardized technique for the study of thrombus growth: Effect of heparin therapy. J. Lab. clin. Med. **60**, 254 (1962).

Dr. H.-R. Baumgartner, Basel (Schweiz),
Abteilung für experimentelle Medizin der F. Hoffmann-La Roche & Co.

Druck von J. P. Peter, Gebr. Holstein, Rothenburg o. d. Tbr.